

19) BUNDESREPUBLIK

DEUTSCHLAND



DEUTSCHES

PATENTAMT

12) **Offenlegungsschrift**
11) **DE 3504421 A1**

21) Aktenzeichen: P 35 04 421.7
22) Anmeldetag: 7. 2. 85
43) Offenlegungstag: 7. 8. 86

51) Int. Cl. 4:

C07 J 7/00

A 61 K 31/565

A 61 K 31/57

A 61 K 31/575

Behörden Eigentum

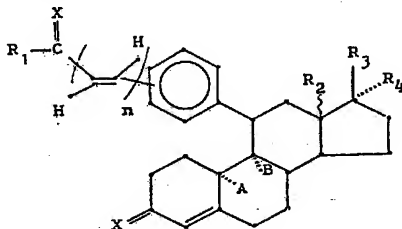
DE 3504421 A1

71) Anmelder:
Schering AG, 1000 Berlin und 4709 Bergkamen, DE

72) Erfinder:
Neef, Günter, Dr.; Beier, Sybille, Dipl.-Biol. Dr.;
Elger, Walter, Dr.; Henderson, David, Dr.; Ottow,
Eckhard, Dr.; Rhode, Ralph, Dr., 1000 Berlin, DE

54) Neue 11 β -Phenyl-Gonane, deren Herstellung und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

Es werden neue 13-Alkyl-11 β -phenyl-gonane der allgemeinen Formel I



hen, und

R₃ und R₄ verschiedene Bedeutungen haben.

Die neuen 11 β -Phenyl-Gonane besitzen antigestagene und antilucocorticoide Wirkungen.

beschrieben, worin

A und B gemeinsam für ein Sauerstoffatom, eine CH₂-Gruppe oder eine zweite Bindung zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 10,

X für ein Sauerstoffatom oder die Hydroxyiminogruppe N-OH,

n für die Ziffern 0 oder 1,

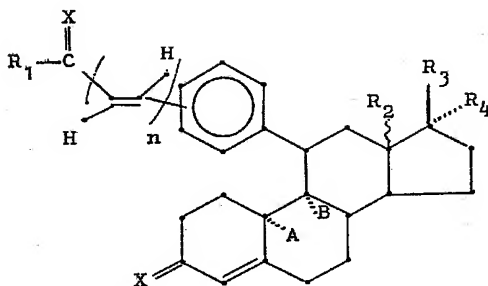
R₁ für ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

R₂ für einen α - oder β -ständigen Methyl- oder Ethylrest ste-

DE 3504421 A1

Patentansprüche

(1.) 13-Alkyl-11 β -phenyl-gonane der allgemeinen Formel I



(I),

worin

A und B gemeinsam für ein Sauerstoffatom, eine CH₂-Gruppe oder eine zweite Bindung zwischen den Kohlenstoffatomen 9 und 10,

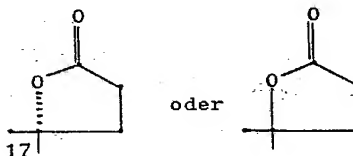
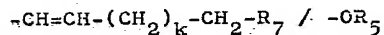
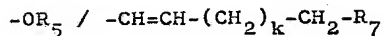
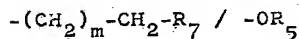
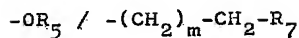
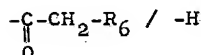
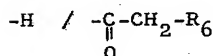
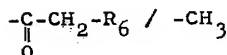
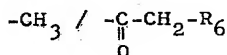
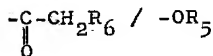
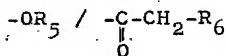
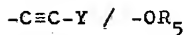
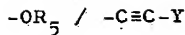
X für ein Sauerstoffatom oder die Hydroxyimino-gruppierung N~OH,

n für die Ziffern 0 oder 1,

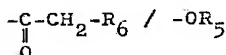
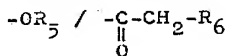
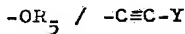
R₁ für ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

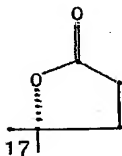
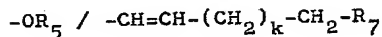
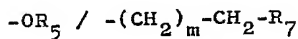
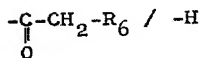
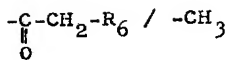
R₂ für einen α - oder β -ständigen Methyl- oder Ethylrest stehen, wobei im Falle eines α -ständigen Methyl- oder Ethylrestes

3504421

 R_3/R_4 

und wobei im Falle eines β -ständigen Methyl- oder Ethylrestes R_2

 R_3/R_4 



mit R_5 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder Acylrestes mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

Y in der Bedeutung eines Wasserstoff-, Chlor-, Fluor-, Jod- oder Bromatoms, einer Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl- oder Acyloxyalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- bzw. Acylrest,

R_6 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Hydroxygruppe, einer Alkyl-, O-Alkyl- oder O-Acylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

m in der Bedeutung 0, 1, 2 oder 3,

R_7 in der Bedeutung eines Hydroxy- oder Cyanidrestes, einer O-Alkyl- oder O-Acylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

k in der Bedeutung 0, 1 oder 2,

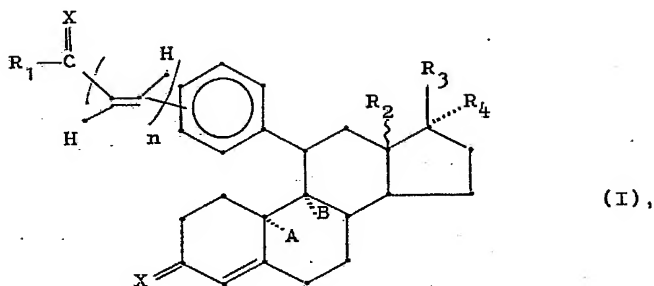
bedeuten,

und der Substituent des 11 β -Phenylrestes sich in 3- oder 4-Stellung befindet.

- 2.) 17α -Ethinyl- 11β -(4-formylphenyl)- 17β -hydroxy-4,9-estradien-3-on.
- 3.) 11β -(4-Formylphenyl)- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on.
- 4.) 11β -(4-Formylphenyl)- 17α -hydroxy- 13α -methyl- 17β -(1-propinyl)-4,9-gonadien-3-on.
- 5.) 11β -(3-Formylphenyl)- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on.
- 6.) 11β -(3-Formylphenyl)- 17α -hydroxy- 13α -methyl- 17β -(1-propinyl)-4,9-gonadien-3-on.
- 7.) 11β -(4-Acetylphenyl)- 17β -hydroxy- 17α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on.
- 8.) 11β -(4-Acetylphenyl)- 17α -hydroxy- 13α -methyl- 17β -(1-propinyl)-4,9-gonadien-3-on.

- 9.) 11 β -(4-Formylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-propenyl)-4,9-estradien-3-on.
- 10.) 11 β -(4-Formylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1(Z)-propenyl)-4,9-estradien-3-on.
- 11.) 3-[11 β -(4-Formylphenyl)-17 β -hydroxy-3-oxo-4,9-estradien-17 α -yl]-propionsäure-lakton.
- 12.) 17 β -Hydroxy-11 β -[4-(3-oxo-1(E)-propenyl)-phenyl]-17 α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on.
- 13.) 11 β -[4-(anti-Hydroxyiminomethyl)-phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on-anti-oxim.
- 14.) 11 β -[4-(anti-Hydroxyiminomethyl)-phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on-syn-oxim.
- 15.) 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1(Z)-propenyl)-4,9-estradien-3-on.
- 16.) 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 α -hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonadien-3-on.
- 17.) 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -methoxymethyl-4,9-estradien-3-on.
- 18.) 11 β -(4-Formylphenyl)-17 α -hydroxy-13 α -methyl-18,19-dinor-4,9-pregnadien-3,20-dion.
- 19.) 17 α -Acetoxy-11 β -(4-formylphenyl)-13 α -methyl-18,19-dinor-4,9-pregnadien-3,20-dion.
- 20.) 11 β -(4-Formylphenyl)-17 β -hydroxy-13 α -methyl-17 α -(1-propinyl)-4,9-gonadien-3-on.

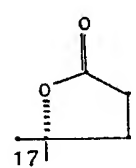
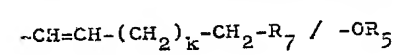
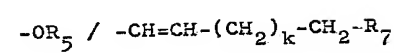
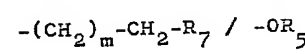
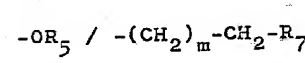
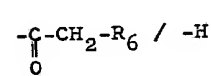
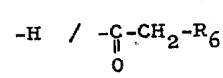
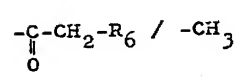
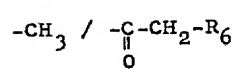
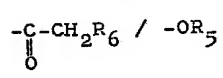
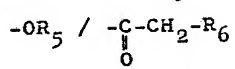
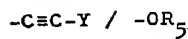
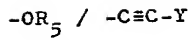
21.) Verfahren zur Herstellung von Verbindungen der
allgemeinen Formel I



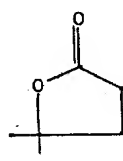
worin

- A und B gemeinsam für ein Sauerstoffatom, eine
CH₂-Gruppe oder eine zweite Bindung zwischen
den Kohlenstoffatomen 9 und 10,
- X für ein Sauerstoffatom oder die Hydroxyimino-
gruppierung N~OH,
- n für die Ziffern 0 oder 1,
- R₁ für ein Wasserstoffatom oder einen Alkylrest
mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,
- R₂ für einen α- oder β-ständigen Methyl- oder
Ethylrest stehen, wobei im Falle eines
α-ständigen Methyl- oder Ethylrestes

R_3/R_4

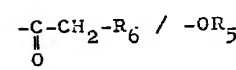
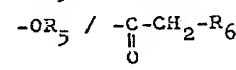
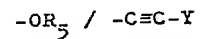


oder

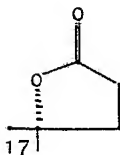
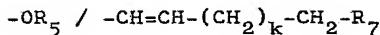
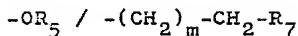
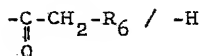
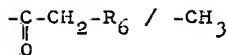


und wobei im Falle eines β -ständigen Methyl- oder Ethylrestes R_2

R_3/R_4



3504421



mit R_5 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms oder Acylrestes mit 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

Y in der Bedeutung eines Wasserstoff-, Chlor-, Fluor-, Jod- oder Bromatoms, einer Alkyl-, Hydroxyalkyl-, Alkoxyalkyl- oder Acyloxyalkylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen im Alkyl- bzw. Acylrest,

R_6 in der Bedeutung eines Wasserstoffatoms, einer Hydroxygruppe, einer Alkyl-, O-Alkyl- oder O-Acylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen,

m in der Bedeutung 0, 1, 2 oder 3,

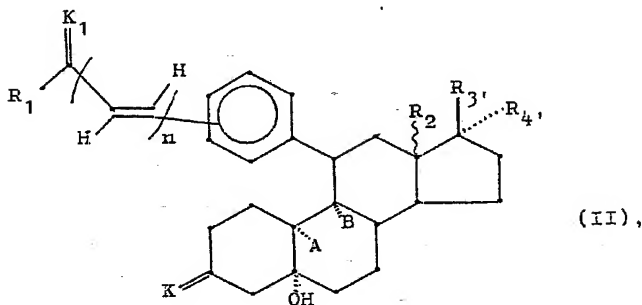
R_7 in der Bedeutung eines Hydroxy- oder Cyanidrestes, einer O-Alkyl- oder O-Acylgruppe mit jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatomen und

k in der Bedeutung 0, 1 oder 2,

bedeuten,

und der Substituent des 11 β -Phenylrestes sich in 3- oder 4-Stellung befindet,

dadurch gekennzeichnet, daß man in an sich bekannter Weise eine Verbindung der allgemeinen Formel II



worin K eine in Form des Ketals, des Thioketals, des Oxims oder des Methyloxims blockierte Ketogruppe bedeutet, A, B, R_1 , R_2 und n die oben genannte Bedeutung haben und R_3 , die gleiche Bedeutung wie R_3 hat, wobei gegebenenfalls vorhandene Hydroxygruppen geschützt sind und R_4' die gleiche Bedeutung wie R_4 hat, wobei gegebenenfalls vorhandene Hydroxy- bzw. Acylgruppen geschützt sind und K_1 zusätzlich zu den oben genannten Bedeutungen für K noch für ein Wasser-

stoffatom und eine geschützte Hydroxygruppe steht, der Einwirkung eines Dehydratisierungsmittels, das auch zur Freisetzung der geschützten Funktion(en) befähigt ist, zur Wasserabspaltung unter gleichzeitiger Ausbildung der 4(5)-Doppelbindung unterwirft, eine in K_1 enthaltene Hydroxygruppe oxidiert und gewünschtenfalls die in R_3 und R_4 vorhandenen Hydroxygruppen unter Bildung des Produkts der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung eines Sauerstoffatoms verestert und gewünschtenfalls anschließend mit Hydroxylamin-hydrochlorid in Gegenwart von tertiären Aminen bei Temperaturen zwischen -20 und $+40$ °C umsetzt.

- 22.) Pharmazeutische Präparate, gekennzeichnet durch einen Gehalt an Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 20.
- 23.) Verwendung von Verbindungen gemäß den Ansprüchen 1 bis 20 zur Herstellung von Arzneimitteln.

- 11 -

3504421

Neue 11 β -Phenyl-Gonane, deren Herstellung
und diese enthaltende pharmazeutische Präparate

BAD ORIGINAL

Postanschrift: Schering Aktiengesellschaft, Postfach 65 03 11, D-1000 Berlin 65 • Für Besucher: Benin-Wedding, Müllerstraße 170-178 • Telegramme: Scheringchemie Berlin
Vorstand: Dr. Herbert Asmus, Dr. Christian Bruhn, Dr. Heinz Hanneke, Horst Kramo, Dr. Klaus Pohle, Dr. Horst Witzel • Vorsitzender des Aufsichtsrats: Hans-Jürgen Hamann
Sitz der Gesellschaft: Berlin und Bergkamen • Handelsregister: AG Charlottenburg 93 HRS 283 und AG Kamen HRS 0561 • Berliner Commerzbank AG Berlin-Kamern
108700600, Bankleitzahl 100 400 00 • Berliner Handels- und Frankfurter Bank, Berlin, Konto-Nr. 70045224, Bankleitzahl: 100 202 05 • Deutsche Bank Berlin AG, Konto-Nr.
2415008, Bankleitzahl 100 700 00 • Postscheckamt Berlin West, Konto-Nr. 11 75-101, Bankleitzahl 100 100 10

Die Erfindung betrifft neue 11 β -Phenyl-Gonane, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende pharmazeutische Präparate gemäß der Patentansprüche.

11 β -Phenyl-Steroide sind bereits bekannt. So werden beispielsweise 11 β -Aryl-17 α -propinyl- und -ethinyl-4,9(10)-estradiene in der europäischen Patentanmeldung 82400025.1 (Publikations-Nr. O 057 115) und der US-Patentschrift 4,386,085, 11 β -Phenyl-17 α -(3-hydroxypropyl)-4,9(10)-estradiene in der europäischen Patentanmeldung 84101721.3 (Publikations-Nr. O 116 974), 11 β -Phenyl-17 α -(3-hydroxyprop-1-enyl)-4,9(10)-estradiene in der europäischen Patentanmeldung 84730147.0 und 17 β -Hydroxy-17 α -(3-hydroxypropyl)- bzw. 17 α -Hydroxy-17 β -(3-hydroxypropyl)-13 α -methyl-4,9-gonane in der europäischen Patentanmeldung 84730062.1 beschrieben. Diese Verbindungen besitzen eine starke Affinität zum Gestagenrezeptor, ohne selbst gestagene Aktivität zu besitzen. Sie sind kompetitive Antagonisten des Progesterons (Anti-Gestagene) und sind zur Auslösung von Aborten geeignet, da sie das zur Aufrechterhaltung der Schwangerschaft erforderliche Progesteron vom Rezeptor verdrängen. Sie sind deshalb wertvoll und interessant im Hinblick auf ihre Verwendung zur postcoitalen Fertilitätskontrolle.

Sie können auch gegen hormonelle Unregelmäßigkeiten, zur Menstruationsauslösung und zur Geburtseinleitung eingesetzt werden.

Die in den europäischen Patentanmeldungen 84101721.3 und 84730147.0 aufgeführten Verbindungen besitzen zusätzlich zu ihren antigestagenen Eigenschaften noch antimineralcorticoide Wirkungen.

Die zuerst genannten 11β -Aryl- 17α -propinyl- und -ethinyl- $4,9(10)$ -estradiene weisen dagegen eine antiglucocorticoide Aktivität auf und können somit auch als Arzneimittel zur Therapie corticoid-induzierter Störungen (Glaukom) sowie zur Bekämpfung von Nebenwirkungen, die bei langfristiger Behandlung mit Glucocorticoiden auftreten (Cushing-Syndrom), eingesetzt werden. Sie ermöglichen daher auch die auf eine Supersekretion der Glucocorticoide zurückzuführenden Störungen, vor allem die Adipositas, Arteriosklerose, Osteoporose, Diabetes sowie die Insomnie zu bekämpfen.

Es ist jedoch bisher nicht in wünschenswertem Umfang gelungen, eine Dissoziation zwischen antigestagenen und antiglucocorticoiden Effekten bei diesen Verbindungen zu erreichen (G. Teutsch in "Adrenal Steroid Antagonism, Walter de Gruyter Berlin-New York, 1984, S. 43).

Es wurde nun gefunden, daß die neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I überraschenderweise nicht nur sehr gute antigestagene und antiglucocorticoide Wirkungen zeigen, sondern daß bei ihnen auch eine Trennung beider Effekte zu beobachten ist.

Zur Kennzeichnung der antigestagenen Wirkung wurde die abortive Wirkung bestimmt.

Die Versuche wurden an weiblichen Ratten im Gewicht von ca. 200 g durchgeführt. Nach erfolgter Anpaarung wurde der Schwangerschaftsbeginn durch Nachweis von Spermien in Vaginalabstrichen gesichert. Der Tag des Spermien-nachweises gilt als Tag 1 der Gravidität (= d1 p.c.).

Die Behandlung der Tiere mit der jeweils zu testenden Substanz bzw. dem Lösungsmittel erfolgte nach der Nidation der Blastocysten von d5 p.c. bis d7 p.c. An d9 p.c. wurden die Tiere getötet und die Uteri auf Implantate und Resorptionsstellen hin untersucht. Von allen Uteri wurden Fotos angefertigt. Das Fehlen von Implantaten wurde als Abort gewertet.

Die Testsubstanzen wurden in einem Benzylbenzoat-Rizinusöl-Gemisch (Verhältnis 1 + 9) gelöst. Das Vehikelvolumen pro Einzeldosis betrug 0,2 ml. Die Behandlung erfolgte subcutan (s.c.).

Die Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindungen soll durch Vergleich der biologischen Eigenschaften von der erfindungsgemäßen Verbindung 11ß-(4-Acetylphenyl)-17ß-hydroxy-17α-(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on (A), dem in EP 82400025.1 beschriebenen 11ß-(4-Dimethylaminophenyl)-17ß-hydroxy-17α-(propin-1-yl)-4,9(10)-estradien-3-on RU 38486 (B), dem in EP 84101721.3 beschriebenen 11ß-(4-Dimethylaminophenyl)-17ß-hydroxy-17α-(3-hydroxypropyl)-4,9(10)-estradien-3-on (C), dem in EP 84730147.0 beschriebenen 11ß-(4-Dimethylaminophenyl)-17ß-hydroxy-17α-(3-hydroxyprop-1(Z)-enyl)-4,9(10)-estradien-3-on (D) und dem in EP 84730062.1 beschriebenen 11ß-(4-Dimethylaminophenyl)-17ß-hydroxy-17α-(3-hydroxypropyl)-13α-methyl-4,9-gonadien-3-on (E) sowie 11ß-(4-Dimethylaminophenyl)-17α-hydroxy-17ß-(3-hydroxypropyl)-13α-methyl-4,9-gonadien-3-on (F) gezeigt werden:

T a b e l l e 1

Abortivtest bei der graviden Ratte

Substanz	Dosis mg/Tier/Tag s. c.	Abortrate n-Abort-positiv / n Gesamt
A	3,0	4 / 4
	1,0	4 / 4
	0,3	4 / 4
B	10,0	4 / 4
	3,0	4 / 4
	1,0	2 / 4
	0,3	0 / 4
C	10,0	4 / 4
	3,0	4 / 4
	1,0	0 / 4
D	10,0	4 / 4
	3,0	4 / 4
	1,0	4 / 4
	0,3	0 / 4
E	10,0	4 / 4
	3,0	4 / 4
	1,0	4 / 4
	0,3	0 / 4
F	10,0	4 / 4
	3,0	4 / 4
	1,0	4 / 4
	0,3	0 / 4

Aus Tabelle 1 ist zu entnehmen, daß nur die erfindungsgemäße Verbindung A bei einer Dosis von 0,3 mg abortiv voll wirksam ist, d.h. sie ist um den Faktor 3 - 10 wirksamer als die Verbindungen des Standes der Technik.

Zur Kennzeichnung der antiglucocorticoiden Wirkung wurde der Einfluß der erfindungsgemäßen Substanzen auf die Tyrosin-Aminotransferase bestimmt. Das Test-System basiert auf einer Messung der Aktivität des Leberenzym Tyrosin Aminotransferase (TAT) in Kulturen von RHC (Rat Hepatoma Cells) Zellen. Das Enzym katalysiert den ersten Schritt in der Verstoffwechselung von Tyrosin und ist sowohl in der Leber als auch in Hepatomzellen durch Glucocorticoide induzierbar. Die Aktivität ist in Rohextrakten leicht meßbar (Granner und Tomkins, (1970) Meth. Enzymol. 15, 633). Das Enzym überführt die Aminogruppe von Tyrosin auf 2-Oxoglutarinsäure. Dabei entstehen Glutaminsäure und p-Hydroxyphenylpyruvat. In alkalischer Lösung wird aus p-Hydroxyphenylpyruvat das stabilere p-Hydroxybenzaldehyd gebildet, dessen Absorption bei 331 nm gemessen wird. Die TAT-Aktivität in RHC-Zellen zeigt eine dosisabhängige Induktion mit Cortisol (max. Akt. bei 10^{-6} M) oder Dexamethason (max. Akt. bei 10^{-7} M). Die Aktivität läßt sich um den Faktor 4 - 6 über den Basalwert stimulieren. Gleichzeitige Behandlung mit Corticoid und Antiglucocorticoid führt zu einer Abnahme der TAT-Aktivität.

Die erfindungsgemäße Verbindung A zeigt in diesem Test 30 % der Aktivität von RU 38.486 (B), einer Substanz, die als Standard anzusehen ist (7th Int. Congress of Endocrinology July 1-7, 1984, Quebec City, Canada; Excerpta Medica, Amsterdam-Oxford-Princeton).

BAD ORIGINAL

Da die Verbindung (A) 10 mal stärker antigestagen als RU 38.486 (B) wirksam ist, ergibt sich hiermit eine deutliche Dissoziation der antiglucocorticoiden und antigestagenen Eigenschaften.

Als weiteres erfindungsgemäßes Beispiel sei noch 11 β -[4-(anti-Hydroxyiminomethyl)-phenyl]-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on-anti-oxim (G) angeführt; diese Verbindung zeigt eine mit RU 38.486 (B) vergleichbare antiglucocorticoide Wirkung. Im Antigestagen-Test ist sie aber mindestens 10 mal schwächer wirksam als RU 38.486 (B).

Im Gestagen-Rezeptor-Bindungstest wird die Affinität der erfindungsgemäßen Verbindungen zum Gestagenrezeptor untersucht. Gemessen wird dabei die Verdrängung des Agonisten durch den Antagonisten.

Man verwendet Cytosol aus Kaninchenuterushomogenat, das das Rezeptormolekül - ein Protein - enthält. Dieses bindet mit hoher Affinität und geringer Kapazität Progesteron. Wenn diese Rezeptoren mit ^3H -Progesteron in Gegenwart der zu prüfenden, unmarkierten Substanz beladen werden, so hängt es von der Konzentration und von der Bindungsaffinität der zu untersuchenden Verbindung ab, wie stark ^3H -Progesteron vom Rezeptor verdrängt wird. Nach Trennung des Rezeptor-gebundenen Progesterons vom nichtgebundenen kann man die Bindung in Prozent ermitteln und diesen Wert gegen den Logarithmus der molaren Konzentration der Prüfschubstanz auftragen. Man erhält charakteristische dosisabhängige Verdrängungskurven und kann nun die Konzentration der Prüfschubstanz ermitteln, die erforderlich ist, um die Referenzschubstanz vollständig vom Rezeptor zu verdrängen. Der Kompetitionsfaktor K als Maß für die Bindungsstärke ist definiert als das Verhältnis der Konzentration der Prüfschubstanz zur Konzentration der Referenzschubstanz

(Progesteron), bei der beide Verbindungen eine gleich große Verdrängung von ^3H -Progesteron vom Progesteron-Rezeptorkomplex zeigen, so daß ein niedriger K-Wert große Bindungsstärke (hohe Affinität) anzeigt:

T a b e l l e 2

Gestagen-Rezeptor-Bindungstest

Verbindung	Kaninchenuterus K (gestagen)
A	1,0
B	2,9
H	1,5

Die Tabelle zeigt, daß die beispielsweise genannten erfindungsgemäßen Verbindungen A und 11 β -(4-Formylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on (H) im Gestagen-Rezeptor-Bindungstest ca. 3- bzw. 2fach stärker wirksam sind als die als Standard anzusehende Verbindung RU 38.486 (B).

Die Erfindung betrifft auch pharmazeutische Präparate, die Verbindungen der allgemeinen Formel I enthalten.

Die pharmakologisch wirksamen erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I können nach an sich bekannten Methoden der Galenik zu pharmazeutischen Präparaten für die enterale, perkutane oder parenterale Applikation verarbeitet werden.

Die Dosierung der erfindungsgemäßen Verbindungen liegt beim Menschen bei etwa 1 bis 1000 mg pro Tag.

BAD ORIGINAL

Die in R_1 , R_3 , R_4 , R_5 , R_6 und R_7 der allgemeinen Formel I enthaltenen Alkyl- bzw. Acylgruppen sollen jeweils 1 bis 4 Kohlenstoffatome enthalten, wobei die Methyl- und Ethyl- bzw. die Formyl-, Acetyl- und Propionylgruppe bevorzugt sind.

Von den Alkenylresten ist die Propenylgruppe, die in der E- oder Z-Konfiguration vorliegen kann, bevorzugt, d.h. wenn R_4 für $-\text{CH}=\text{CH}-(\text{CH}_2)_k-\text{CH}_2-\text{R}_6$ steht, dann soll k bevorzugt Null bedeuten.

Die neuen 13-Alkyl-11B-phenylgonane der allgemeinen Formel I werden erfindungsgemäß nach dem Verfahren gemäß Anspruch 21 hergestellt.

Ausgehend von den Verbindungen der allgemeinen Formel II wird zur Wasserabspaltung unter Ausbildung der 4(5)-Doppelbindung und zur gleichzeitigen Entfernung vorhandener Schutzgruppen mit Säure oder einem sauren Ionenaustauscher behandelt. Die saure Behandlung erfolgt in an sich bekannter Weise, indem man die Verbindung der Formel II, die zumindest zwei Schutzgruppen enthält, in einem mit Wasser mischbaren Lösungsmittel, wie wäßrigem Methanol, Ethanol oder Aceton, löst und auf die Lösung katalytische Mengen Mineral- oder Sulfonsäure, wie Salzsäure, Schwefelsäure, Phosphorsäure, Perchlorsäure oder p-Toluolsulfonsäure, oder eine organische Säure, wie Essigsäure, so lange einwirken läßt, bis Wasser abgespalten ist und Schutzgruppen entfernt sind. Die Umsetzung, die bei Temperaturen von 0 bis 100 °C abläuft, kann auch mit einem sauren Ionenaustauscher vorgenommen werden. Der Verlauf der Umsetzung kann mit analytischen Methoden, beispielsweise durch Dünnschichtchromatographie entnommener Proben, verfolgt werden.

Die in der allgemeinen Formel II von K , K_1 , R_3 , und R_4 umfaßten Schutzgruppen sind im sauren Milieu leicht

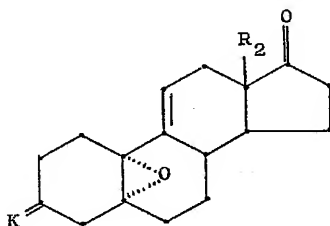
abspaltbare Gruppen, wie z.B. die Ethylendioxyketal-, Ethylendithioketal-, 2,2-Dimethyltrimethylenedioxyketal-, Hydroxyimino-, Methoxyimino-, Tetrahydropyranyl-, Methoxymethyl- oder Ethoxymethylgruppe.

Wird eine Verbindung der allgemeinen Formel II eingesetzt, deren K_1 eine geschützte Hydroxygruppe enthält, so wird diese anschließend mit einem der für die Oxidation allylischer Hydroxygruppen üblichen Oxidationsmittel, wie z.B. Chromsäure, Pyridin, Pyridiniumdichromat, Pyridiniumchlorochromat, Braunstein, Silbercarbonat auf Celite, in die Oxofunktion überführt. Bevorzugt ist die bei Temperaturen zwischen -20°C und $+40^{\circ}\text{C}$ durchgeführte Umsetzung mit Braunstein.

Die so erhaltenen Verbindungen der allgemeinen Formel I mit X in der Bedeutung eines Sauerstoffatoms können gewünschtenfalls durch Umsetzung mit Hydroxylaminhydrochlorid in Gegenwart von tertiären Aminen bei Temperaturen zwischen -20 und $+40^{\circ}\text{C}$ in die Oxime (Formel I mit X in der Bedeutung der Hydroxyiminogruppierung $\text{N}\sim\text{OH}$, wobei die Hydroxygruppe syn- oder antiständig sein kann) überführt werden. Geeignete tertiäre Basen sind beispielsweise Trimethylamin, Triäthylamin, Pyridin, N,N-Dimethylaminopyridin, 1,5-Diazabicyclo[4.3.0]nonen-5 (DBN) und 1,5-Diazabicyclo[5.4.0]undecen-5 (DBU), wobei Pyridin bevorzugt ist.

Wird eine Veresterung von Verbindungen der allgemeinen Formel I, deren R_3 und/oder R_4 eine Hydroxygruppe enthält, gewünscht, so erfolgt diese Acylierung in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Umsetzung mit dem Säureanhydrid in Pyridin bei Raumtemperatur.

Die Herstellung der Ausgangsverbindungen der allgemeinen Formel II geht, wie z.B. in den europäischen Patentanmeldungen 84101721.3 und 82400025.1 beschrieben, aus vom Epoxid der allgemeinen Formel III

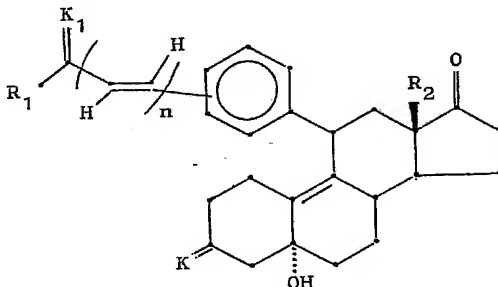


(III),

worin R_2 β -ständig ist.

Die Einführung des 11β -Phenylrestes unter Ausbildung des $\Delta^{9,10}$ -5 α -Hydroxy-Strukturelements erfolgt entweder durch Cu(I)-katalysierte Grignard-Reaktion mit den entsprechenden Arylmagnesiumhalogeniden (Tetrahedron Letters 1979, 2051) oder durch Umsetzung mit gemischten Organocupraten des Typs $R_2 \text{ Cu(CN)Li}_2$ (J. Amer. Chem. Soc. 103 (1981) 7672).

Der Zugang zur 13α -Methyl- bzw. 13α -Ethylreihe (R_2 ist α -ständig) gelingt - wie z.B. in der europäischen Patentanmeldung 84730062.1 beschrieben - durch Bestrahlung von Zwischenprodukten der allgemeinen Formel IV



(IV)

mit ultravioletem Licht.

Die Einführung einer 9,10-Epoxy- bzw. -Methylengruppe (A und B stehen dann gemeinsam für ein Sauerstoffatom bzw. eine CH_2 -Gruppe) erfolgt auf der Stufe des $\Delta^{9,10}$ -5 α ,17-Dihydroxy-11 β -Phenyl-Zwischenprodukts nach an sich bekannten Methoden durch Umsetzung mit z.B. Wasserstoffperoxid, organischen Persäuren, wie z.B. m-Chlorperbenzoesäure oder Perphthalsäure, tert. Butylhydroperoxid bzw. mit z.B. Methylenjodid/Zink (Simmons-Smith).

Die Einführung der Substituenten R_3 und R_4 erfolgt nach den üblichen Verfahren des C_{17} -Seitenkettenaufbaus durch nucleophile Addition an das 17-Keton und Folgereaktionen ("Terpenoids and Steroids", Specialist Periodical Report, The Chemical Society, London, Vol. 1 - 12). Während die nucleophile Addition an das 17-Keton der 13 β -Alkylreihe nur Addukte mit der Hydroxygruppe in β - und der ein-tretenden Gruppe in α -Stellung zum Fünfring liefert, verläuft die Addition an das entsprechende 13 Epi-17-keton im allgemeinen unter Bildung beider möglicher, isomerer Formen an C-17, die jedoch durch Chromatographie oder fraktionierte Kristallisation leicht trennbar sind. In vielen Fällen sind beide Isomere pharmakologisch wirksam, wenn auch Unterschiede in der Wirkungsstärke bestehen können.

Die nucleophile Addition von $\text{HC}\equiv\text{CX}$, in der X Wasserstoff, Alkyl mit 1 - 4 C-Atomen oder Halogen bedeutet, erfolgt mit Hilfe einer Verbindung der allgemeinen Formel $\text{MC}\equiv\text{CX}$, in der X die oben angegebene Bedeutung hat und M ein Alkalimetall darstellt.

Die metallorganische Verbindung kann auch in situ gebildet und mit dem 17-Keton zur Reaktion gebracht werden. So kann man zum Beispiel auf das 17-Keton in einem geeigneten Lösungsmittel Acetylen und ein Alkalimetall, insbesondere Kalium, Natrium oder Lithium, in Gegenwart eines Alkohols oder in Gegenwart von Ammoniak einwirken lassen. Das Alkalimetall kann auch in Form von zum Beispiel Methyl- oder Butyllithium zur Einwirkung kommen. Als Lösungsmittel sind insbesondere Dialkylether, Tetrahydrofuran, Dioxan, Benzol und Toluol geeignet.

Zur Herstellung der 17-Chlorethynylverbindung wird die metallorganische Chlorethynylverbindung in situ aus 1,2-Dichlorethylen und einer etherischen Alkalimetall-Lösung, wie zum Beispiel Methyl- oder Butyllithiumlösung, gebildet und mit dem 17-Keton in Lösungsmitteln, wie Tetrahydrofuran oder Diethylether, umgesetzt.

Die 17-Ethynyl-17-hydroxy-Verbindungen lassen sich in alkoholischer Lösung unter Quecksilbersalzkatalyse hydratisieren zu den 17-Acetyl-17-hydroxy-Verbindungen (Chem. Ber. 111 (1978) 3086 - 3093).

Die Einführung von 3-Hydroxypropin, -propen bzw. -propan in 17-Stellung erfolgt durch Umsetzung des 17-Ketons mit metallierten Derivaten des Propargylalkohols, zum Beispiel mit 1-Lithium-3-tetrahydropyran-2'-yloxy-propin-1, zu den 17-(3-Hydroxy-1-propinyl)-17-hydroxy-Verbindungen, die anschließend zu den 17-(3-Hydroxypropyl- bzw. 3-Hydroxy-propenyl)-17-hydroxy-Verbindungen hydriert werden können. Die Hydrierung muß unter Bedingungen durchgeführt werden, die ausschließlich den Angriff an der C-C-Dreifachbindung gewährleisten, ohne die gegebenenfalls vorhandene tetra-substituierte 9(10)-Doppelbindung abzusättigen. Das gelingt zum Beispiel bei der Hydrierung bei Raumtemperatur und

BAD ORIGINAL

Normaldruck in Lösungsmitteln wie Methanol, Ethanol, Propanol, Tetrahydrofuran (THF) oder Essigester unter Zusatz von Edelmetall-Katalysatoren wie Platin oder Palladium.

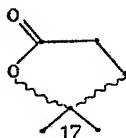
Die Einführung der homologen Hydroxyalkin-, Hydroxyalken- und Hydroxyalkangruppen erfolgt in entsprechender Weise mit Homologen des Propargylalkohols.

Die Verbindung mit der Z-konfigurierten Doppelbindung in der Hydroxypropenylgruppe entsteht durch Hydrieren der acetylenischen Dreifachbindung mit einem desaktivierten Edelmetallkatalysator (J. Fried, J.A. Edwards: Organic Reactions in Steroid Chemistry, Van Nostrand Reinhold Company 1972, Seite 134, und H.O. House: Modern Synthetic Reactions 1972, Seite 19). Als desaktivierte Edelmetallkatalysatoren kommen beispielsweise 10 % Palladium auf Bariumsulfat in Gegenwart eines Amins oder 5 % Palladium auf Calciumcarbonat unter Zusatz von Blei(II)-acetat infrage. Die Hydrierung wird nach der Aufnahme von einem Äquivalent Wasserstoff abgebrochen.

Die Verbindung mit der E-konfigurierten Doppelbindung in der Hydroxypropenylgruppe entsteht durch Reduktion der acetylenischen Dreifachbindung in an sich bekannter Weise. In der Literatur sind eine ganze Reihe von Methoden zur Umwandlung von Alkinen in trans-Olefine beschrieben, beispielsweise die Reduktion mit Natrium in flüssigem Ammoniak (J. Am. Chem. Soc. 63 (1941) 216), mit Natriumamid in flüssigem Ammoniak (J. Chem. Soc. 1955, 3558), mit Lithium in niedermolekularen Aminen (J. Am. Chem. Soc. 77 (1955) 3378), mit Boranen (J. Am. Chem. Soc. 93 (1971) 3395 und 94 (1971) 6560), mit Diisobutylaluminiumhydrid und Methyl-Lithium (J. Am. Chem. Soc. 89 (1967) 5035) und insbesondere mit Lithiumaluminiumhydrid/Alkoholat

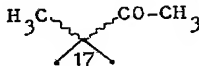
(J. Am. Chem. Soc. 89 (1967) 4245). Eine weitere Möglichkeit ist die Reduktion der Dreifachbindung mit Chrom(II)-sulfat in Gegenwart von Wasser oder Dimethylformamid in schwach saurem Milieu (J. Am. Chem. Soc. 86 (1964) 4358) sowie allgemein die Reduktion durch Einwirkung von Übergangsmetallverbindungen unter Wechsel der Oxydationsstufe.

Werden Endprodukte der Formel I gewünscht mit R_3/R_4 in der Bedeutung von



so wird die 17-(3-Hydroxypropyl)-Verbindung in an sich bekannter Weise oxydiert, zum Beispiel mit Jones' Reagenz, Braunstein, Pyridiniumdichromat, Pyridiniumchlorochromat, Chromsäure-Pyridin oder dem Fetizon-Reagenz Silbercarbonat/Celite (Compt. rend. 267 (1968) 900).

Zur Einführung der Gruppierung



wird das 17-Keton mit Tosylmethylisocyanid in die 17-Nitrilverbindung überführt, aus der 17-Nitrilverbindung wird mit Methyllithium oder Methylmagnesiumbromid die 17-Acetylverbindung erhalten, welche nach Enolisierung mit K-tert.-Butylat in Tetrahydrofuran und Umsetzung mit Methyljodid die gewünschte Gruppierung in 17-Stellung liefert.

Der Aufbau der 17-Cyanmethylseitenkette erfolgt in an sich bekannter Weise aus dem 17-Keton zum Beispiel über das 17-Spiroepoxid und Spaltung des Spiroepoxids mit HCN gemäß Z. Chem. 18 (1978) 259 - 260.

Auch die Einführung der 17-Hydroxyacetylseitenkette erfolgt nach an sich bekannten Methoden, beispielsweise nach der in J. Org. Chem. 47 (1982), 2993 - 2995, beschriebenen Methode.

Freie Hydroxygruppen in 17-Stellung können in an sich bekannter Weise verestert oder verethert werden.

BAD ORIGINAL

Beispiel 117 α -Ethinyl-11 β -(4-formylphenyl)-17 β -hydroxy-4,9-estradien-3-on

Eine Lösung von 9,0 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-11 β -[4-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl]-17 α -ethinyl-9-estren-5 α ,17 β -diol in 90 ml 70 %iger wässriger Essigsäure wird 30 Minuten bei 50 °C gerührt. Nach dem Abkühlen gießt man in Eiswasser, neutralisiert durch Zugabe von wässriger Ammoniak-Lösung und extrahiert mit Dichlormethan. Durch Kristallisation des Rohprodukts aus Ethylacetat/Diisopropylether erhält man 5,3 g 17 α -Ethinyl-11 β -(4-formylphenyl)-17 β -hydroxy-4,9-estradien-3-on vom Schmelzpunkt 197 - 198 °C.

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege:

- a) Eine Lösung von 25 g 4-Brombenzaldehyd in 250 ml Dichlormethan wird nach sukzessiver Zugabe von 37,5 g 2,2-Dimethyl-propan-1,3-diol, 18,75 ml Orthoameisensäuretrimethylester und 20 mg p-Toluolsulfonsäure 24 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Zur Aufarbeitung gießt man in gesättigte, wässrige NaHCO₃-Lösung und extrahiert mit Diethylether. Nach Kristallisation des Rohprodukts aus Hexan erhält man 37,1 g 4-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-brombenzol vom Schmelzpunkt 62 - 64 °C.
- b) Zu einer Suspension von 4,5 g Magnesiumspänen in 120 ml absoluten (abs.) Tetrahydrofuran (THF) gibt man bei 25 °C zunächst 0,05 ml Iodmethan und anschließend eine Lösung von 54 g 4-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-brombenzol in 270 ml abs. THF so

hinzu, daß die Innentemperatur 45°C nicht übersteigt. Nach vollständiger Auflösung des Magnesiums kühlt man auf $+5^{\circ}\text{C}$ und gibt portionsweise 1,07 g CuCl zur Reaktionslösung. Man rührt 15 Minuten nach und gibt anschließend bei $+5^{\circ}\text{C}$ eine Lösung von 25,4 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethyldioxy)-5 α ,10 α -epoxy-9(11)-estren-17 β -ol in 250 ml abs. THF tropfenweise hinzu. Nach erfolgter Zugabe rührt man weitere 2 Stunden bei Raumtemperatur, gießt die Reaktionslösung dann in ein Gemisch aus Eiswasser/wäßriger Ammoniaklösung und extrahiert mit Ethylacetat. Das so erhaltene ölige Rohprodukt wird mit Hexan/Ethylacetat an Aluminiumoxid (Merck, Stufe III, neutral) chromatographiert. Nach Kristallisation der Hauptfraktion aus Ethylacetat/Diisopropylether erhält man 33,8 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethyldioxy)-11 β -[4-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl]-7-estren-5 α ,17 β -diol vom Schmelzpunkt $218 - 220^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{25} + 36,0^{\circ}$ (CH_2Cl_2 , $c=0,505$).

- c) Eine Suspension aus 12,7 g des unter b) erhaltenen Produkts, 74 ml Cyclohexanon, 7,1 g Aluminiumisopropylat und 494 ml Toluol wird 4 Stunden unter Rückfluß erhitzt, wobei man ca. ein Drittel der Lösungsmittelmenge abdestillieren läßt. Nach dem Abkühlen gießt man in Eiswasser, filtriert die entstandene Emulsion über Celite, wäscht den Filtrerrückstand gründlich mit Ethylacetat, trennt die organische Phase des Filtrats ab, trocknet diese über Na_2SO_4 und engt ein. Nach Chromatographie über Al_2O_3 , neutral, Stufe III, mit Hexan/Ethylacetat und Kristallisation der Hauptfraktion aus Hexan/Ethanol erhält man 9,6 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethyldioxy)-11 β -[4-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl]-7-5 α -hydroxy-9-estren-17-on vom Schmelzpunkt $209 - 211^{\circ}\text{C}$. $[\alpha]_D^{25} + 62,3^{\circ}$ (CH_2Cl_2 , $c=0,510$).

- d) Abs. THF (495 ml) wird 30 Minuten bei 0 °C mit Acetylen gesättigt. Anschließend tropft man 100 ml einer 15 %igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan hinzu und danach eine Lösung von 8,75 g des unter c) erhaltenen Ketons in 135 ml THF. Man rührt 3,5 Stunden bei Raumtemperatur nach, gießt dann in ca. 2 l Eiswasser und extrahiert mit Ethylacetat. Das so erhaltene ölige Rohprodukt (9,0 g) wird ohne weitere Reinigung in die Endstufe eingesetzt.

Beispiel 2

11B-(4-Formylphenyl)-17B-hydroxy-17α-(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on

20,1 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-11B-4-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl-7-17α-(1-propinyl)-9-estren-5α,17B-diol werden in 83 ml 70 %iger wäßriger Essigsäure 30 Minuten bei 60 °C gerührt und unter den Bedingungen des Beispiels 1 aufgearbeitet. Nach Kristallisation des Rohprodukts aus Methylenchlorid/Diisopropylether erhält man 10,6 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 207 - 208 °C.

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege:

Abs. THF (1040 ml) wird durch 30minütiges Einleiten bei 0 °C mit Methylacetylen gesättigt. Anschließend tropft man bei 0 bis +5 °C 84,4 ml einer 15 %igen Lösung von n-Butyllithium hinzu, rührt nach Zugabe 15 Minuten und gibt dann eine Lösung von 19,4 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-11B-4-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl-7-5α-hydroxy-9-estren-17-on (s. Beispiel 1 c)) tropfenweise hinzu. Man rührt

weitere 60 Minuten bei Raumtemperatur, gießt in Eiswasser und extrahiert mit Ethylacetat. Das Rohprodukt (20,1 g) wird ohne weitere Reinigung in die Endstufe eingesetzt.

Beispiel 3

113-(4-Formylphenyl)-17 α -hydroxy-13 α -methyl-17 β -(1-propinyl)-4,9-gonadien-3-on

Unter den Bedingungen des Beispiels 1 setzt man 1,1 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-11 β -[4-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl]-13 α -methyl-17 β -(1-propinyl)-9-gonen-5 α ,17 α -diol mit 15 ml 70 %ige Essigsäure bei 60 °C um. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat erhält man 530 mg der Titelverbindung amorph. $[\alpha]_D^{25} +437,8^\circ$ (CHCl₃, c=0,5).

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege:

- a) Eine Lösung von 4,0 g des unter 1 c) erhaltenen Ketons in 600 ml Dioxan wird in einer Quarzglas-Tauchapparatur 35 Minuten bei 25 °C mit einer Hg-Hochdrucklampe (Philips HPK 125) bestrahlt. Das Lösungsmittel wird anschließend im Wasserstrahlvakuum entfernt und der ölige Rückstand an Al₂O₃ (Merck, neutral, Stufe III) mit Hexan/Ethylacetat chromatographiert. Kristallisation der Hauptfraktion aus Diisopropylether ergibt 2,05 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-11 β -[4-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl]-17 α -hydroxy-13 α -methyl-9-gonen-17-on vom Schmelzpunkt 135 - 137 °C. $[\alpha]_D^{25} +27,3^\circ$ (CH₂Cl₂, c=0,53).

- b) Unter den Bedingungen des Beispiels 2 a) werden 1,9 g des unter a) erhaltenen Ketons mit Methylacetylen umgesetzt. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Al_2O_3 mit Hexan/Ethylacetat und Kristallisation der Hauptfraktion aus CH_2Cl_2 /Ethylacetat erhält man 1,22 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-11 β -[4-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl]-13 α -methyl-17 β -(1-propinyl)-9-gonen-5 α ,17 α -diol vom Schmelzpunkt 240 - 243 °C.
 $[\alpha]_D^{25} +35,2^\circ$ (CH_2Cl_2 , c=0,5).

Beispiel 4

11 β -(3-Formylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on

2,7 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-11 β -[3-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl]-17 α -(1-propinyl)-9-estren-5 α ,17 β -diol werden unter den Bedingungen des Beispiels 1 mit 30 ml 70 %iger Essigsäure gespalten. Nach Kristallisation des so erhaltenen Rohprodukts aus Dichlormethan/Aceton erhält man 1,15 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 260 - 262 °C.
 $[\alpha]_D^{25} -60,2^\circ$ (Pyridin, c=0,35).

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege:

- a) Aus 31,7 ml 3-Brombenzaldehyd, 75 g 2,2-Dimethyl-propan-1,3-diol, 37,6 ml Orthoameisensäuretrimethylester und 50 mg p-Toluolsulfonsäure in 500 ml Dichlormethan erhält man unter den Bedingungen des Beispiels 1 a) nach Kristallisation aus Hexan 78,0 g 3-(5,5-Dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-methyl-brombenzol vom Schmelzpunkt 42 - 43 °C.

- b) Aus 15,0 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-5 α ,10 α -epoxy-9(11)-estren-17 β -ol, 62,2 g des unter a) erhaltenen Ketals, 4,82 g Magnesium, 0,08 ml Iodmethan und 1,02 g CuCl in 420 ml THF erhält man unter den Bedingungen des Beispiels 1 b) nach Chromatographie über Al₂O₃ mit Hexan/Ethylacetat 19,6 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-11 β -[3-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl]-7-estren-5 α ,17 β -diol als farbloses Öl.
- c) Oppenauer-Oxidation des unter b) erhaltenen Produkts (18,0 g), 10,3 g Aluminiumisopropylat, 112 ml Cyclohexanon, 560 ml Toluol unter den Bedingungen des Beispiels 1 c) ergibt nach Kristallisation des Rohprodukts aus Diisopropylether 13,8 g des 17-Ketons vom Schmelzpunkt 195 - 197 °C.
 $[\alpha]_D^{25} +51,2^\circ$ (CH₂Cl₂, c=0,5).
- d) Unter den Bedingungen des Beispiels 2 a) werden 2,5 g des unter c) erhaltenen Ketons mit dem Lithiumderivat des Methylacetylens umgesetzt. Das Rohprodukt (2,7 g) wird ohne weitere Reinigung in die Endstufe eingesetzt.

Beispiel 5

11 β -(3-Formylphenyl)-17 α -hydroxy-13 α -methyl-17 β -(1-propinyl)-4,9-gonadien-3-on

Durch saure Hydrolyse von 1,0 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-11 β -[3-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl]-13 α -methyl-17 β -(1-propinyl)-9-gonen-5 α ,17 α -diol analog Beispiel 1 erhält man nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan/Aceton 560 mg der Titelverbindung amorph.
 $[\alpha]_D^{25} +326^\circ$ (CHCl₃, c=0,525).

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege:

- a) Unter den Bedingungen des Beispiels 3 a) bestrahlt man eine Lösung von 3,5 g des unter Beispiel 4 c) erhaltenen Ketons in 525 ml Dioxan. Durch Chromatographie des Rohprodukts an Al_2O_3 mit Hexan/Ethylacetat und Kristallisation der Hauptfraktion aus Diisopropylether erhält man 1,97 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-11 β -[3-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl]-7- α -hydroxy-13 α -methyl-9-gonen-17-on vom Schmelzpunkt 209 - 211 °C.
 $[\alpha]_D^{25} +27^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c=0,525$).
- b) Durch Umsetzung des unter a) erhaltenen Produkts (1,8 g) mit Methylacetylen unter den Bedingungen des Beispiels 2 a) erhält man nach Chromatographie und Kristallisation aus Ethylacetat/Diisopropylether 1,12 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-11 β -[3-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl]-7-13 α -methyl-17 β -(1-propinyl)-9-gonen-5 α ,17 α -diol vom Schmelzpunkt 167 - 170 °C.
 $[\alpha]_D^{25} +35,2^\circ$ (CH_2Cl_2 , $c=0,525$).

Beispiel 6

11 β -(4-Acetylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on

Durch Umsetzung von 2,36 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-11 β -[4-{1,1-(2,2-Dimethyltrimethylenedioxy)-ethyl}-phenyl]-7-5 α -hydroxy-9-estren-17-on mit Methylacetylen unter den Bedingungen des Beispiels 2 a) und anschließende essigsaure Hydrolyse des Rohprodukts unter den Bedingungen des Beispiels 1 erhält man 1,14 g der Titelverbindung vom Schmelzpunkt 151 - 154 °C (aus Hexan/Aceton).
 $[\alpha]_D^{25} +117,1^\circ$ ($CHCl_3$, $c=0,525$).

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege:

- a) Aus 50,0 g 4-Bromacetophenon, 75 g 2,2-Dimethylpropan-1,3-diol, 37,6 ml Orthoameisensäuretrimethylester und 30 mg p-Toluolsulfonsäure in 500 ml Dichlormethan erhält man unter den Bedingungen der Beispiele 1 a) und 4 a) nach Chromatographie des Rohprodukts an Al_2O_3 mit Hexan/Ethylacetat 73 g des Ketals als farbloses Öl.
- b) Aus 14,1 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-5 α ,10 α -epoxy-9(11)-estren-17 β -ol, 4,12 g Magnesium, 55,92 g des unter a) erhaltenen Bromketals, 0,05 ml Iodmethan und 874 mg CuCl in insgesamt 390 ml THF erhält man unter den Bedingungen des Beispiels 1 b) nach Chromatographie 14,6 g Addukt als farbloses Öl.
- c) Durch Oppenauer-Oxidation analog Beispiel 1 c) erhält man aus 12,8 g des unter b) erhaltenen Grignardprodukts nach Kristallisation des Rohprodukts aus Ethylacetat/Diisopropylether 11,5 g des 17-Ketons vom Schmelzpunkt 211 - 215 °C.

Beispiel 7

11 β -(4-Acetylphenyl)-17 α -hydroxy-13 α -methyl-17 β -(1-propinyl)-4,9-gonadien-3-on

Durch Bestrahlung von 4,0 g des unter Beispiel 6 c) erhaltenen Ketons unter den Bedingungen des Beispiels 3 a), Umsetzung des so erhaltenen Produkts mit Methylacetylen unter den Bedingungen des Beispiels 2 a) und anschließende Essigsäureabspaltung analog 1 erhält man 1,09 g 11 β -(4-Acetylphenyl)-17 α -hydroxy-13 α -methyl-17 β -(1-propinyl)-4,9-gonadien-3-on, amorph. $[\alpha]_D^{25} + 420,1^\circ$ (CHCl_3 , $c=0,525$).

BAD ORIGINAL

Beispiel 8

17 β -Hydroxy-11 β -[4-(3-oxo-1(E)-propenyl)-phenyl]-17 α -
(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on

Eine Lösung von 750 mg 17 β -Hydroxy-11 β -[4-(3-hydroxy-1-(E)-propenyl)-phenyl]-17 α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on in 20 ml Dichlormethan wird nach Zusatz von 4,0 g Mangandioxid 15 Minuten bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend filtriert man über Celite und engt das Filtrat ein. Man erhält 620 mg 17-Hydroxy-11 β -[4-(3-oxo-1(E)propenyl)-phenyl]-17 α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on, amorph.
 $n_D^{25} + 218,6^\circ$ (CHCl₃, c = 0,5).

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege:

- a) Zu einer Lösung von 20,0 g 4-Brombenzaldehyd in 300 ml abs. THF tropft man bei -10 °C 81 ml einer 1,6-molaren Lösung von Vinylmagnesiumbromid in THF. Nach Zugabe rührt man 60 Minuten bei 0 °C, gießt in Eiswasser und extrahiert mit Ethylacetat. Nach Chromatographie an Al₂O₃ mit Hexan/Ethylacetat erhält man 18,6 g 4-(1-Hydroxy-2-propenyl)-brombenzol als farbloses Öl.
- b) Das unter a) erhaltene Produkt (18,6 g) wird in 100 ml THF gelöst und nach Zugabe von 25 ml Dihydropyran und 0,02 ml POCl₃ 3 Stunden bei Raumtemperatur gerührt. Anschließend gießt man in gesättigte NaHCO₃-Lösung und extrahiert mit Diethylether. Chromatographie des Rohprodukts an Al₂O₃ mit Hexan/Ethylacetat liefert 19,2 g 4-[3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-1(E)-propenyl]-brombenzol als farbloses Öl.

- c) Aus 920 mg Magnesium in 15 ml abs. THF, 0,05 ml Iodmethan und 13,0 g des unter b) erhaltenen Bromids in 50 ml THF wird ein Grignard-Reagenz hergestellt und nach Zusatz von 195 mg CuCl mit 5,0 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-5 α ,10 α -epoxy-9(11)-estren-17 β -ol in 50 ml THF unter den Bedingungen des Beispiels 1 b) umgesetzt; die Reaktionszeit beträgt jedoch 24 Stunden. Nach chromatographischer Reinigung des Rohprodukts erhält man 4,5 g des Addukts als gelbliches Öl.
- d) Durch Oppenauer-Oxidation des unter c) erhaltenen Addukts analog Beispiel 1 c) erhält man aus 3,3 g Edukt nach Chromatographie an Al₂O₃ mit Hexan/Ethylacetat 2,94 g des 17-Ketons als Öl.
- e) Umsetzung des unter d) erhaltenen Ketons (2,9 g) mit Methylacetylen unter den Bedingungen des Beispiels 2 a) und saure Spaltung des so erhaltenen Rohprodukts unter den Bedingungen des Beispiels 1 ergibt 960 mg 17 β -Hydroxy-11 β -[4-(3-hydroxy-1(E)-propenyl)-phenyl]-17 α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on als festen Schaum.
 $[\alpha]_D^{25} +142,4^\circ$ (CHCl₃, c=0,5).

Beispiel 9

Zu einer Lösung von 4,07 g 11 β -(4-Formylphenyl)-17 β -hydroxy-17 α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on (s. Beispiel 2) in 60 ml Pyridin gibt man unter Eiswasserkühlung portionsweise 3,65 g Hydroxylamin-hydrochlorid. Nach Zugabe rührt man 30 Minuten bei +5 °C, gießt in eine Mischung aus Eiswasser/0,5n-Salzsäure und extrahiert mit Dichlormethan. Durch fraktionierte Kristallisation des Rohprodukts (4,53 g) aus Ethylacetat erhält man:

BAD ORIGINAL

- a) 2,17 g 11B- $\frac{7}{4}$ -(anti-Hydroxyiminomethyl)-phenyl-17B-hydroxy-17 α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on-anti-oxim vom Schmelzpunkt 242 - 244 °C.
- b) 880 mg 11B- $\frac{7}{4}$ -(anti-Hydroxyiminomethyl)-phenyl-17B-hydroxy-17 α -(1-propinyl)-4,9-estradien-3-on-syn-oxim vom Schmelzpunkt 248 - 251 °C.

Beispiel 10

11B-(4-Formylphenyl)-17B-hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1(Z)-propenyl)-4,9-estradien-3-on

Umsetzung von 5,71 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-11B- $\frac{7}{4}$ -(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl-17 α - $\frac{7}{3}$ -(tetrahydropyran-2-yloxy)-1(Z)-propenyl-9-estren-5 α ,17B-diol mit 70 ml 70 %iger Essigsäure unter den Bedingungen des Beispiels 1 ergibt nach chromatographischer Reinigung 2,3 g 11B-(4-Formylphenyl)-17B-hydroxy-17 α -(3-hydroxy-1(Z)-propenyl)-4,9-estradien-3-on als festen Schaum.

$\frac{7}{D}^{25} + 221,1^\circ$ (CHCl₃, c=0,520).

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege:

- a) Aus 6,35 g 3-(Tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propin in 115 ml abs. THF und 31,6 ml einer 15 %igen Lösung von n-Butyllithium in Hexan stellt man bei 0 °C die lithiumorganische Verbindung her und tropft dazu bei 0 bis +5 °C eine Lösung von 5,1 g des unter Beispiel 1 c) erhaltenen Ketons in 70 ml abs. THF. Man rührt anschließend 3 Stunden bei Raumtemperatur, gießt danach in Eiswasser und extrahiert mit Ethylacetat. Das Rohprodukt wird an neutralem Aluminiumoxid mit Hexan/Ethylacetat chromatographiert. Als

ölige Hauptfraktion erhält man 7,2 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-11 β -[4-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl]-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1-propinyl]-9-estren-5 α ,17 β -diol.

- b) Eine Lösung von 5,75 g des unter a) erhaltenen Produkts in 75 ml THF wird nach Zusatz von 5 ml Pyridin und 560 mg Palladium/Bariumsulfat (10 % Pd) bei Raumtemperatur und Normaldruck hydriert. Nach Stillstand der Wasserstoffaufnahme filtriert man vom Katalysator ab und engt das Filtrat ein. Man erhält 5,71 g 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-11 β -[4-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl]-17 α -[3-(tetrahydropyran-2-yloxy)-1(Z)-propenyl]-9-estren-5 α ,17 β -diol als Öl.

Beispiel 11

11 β -(4-Formylphenyl)-17 β -hydroxy-13 α -methyl-17 α -(1-propinyl)-4,9-gonadien-3-on

Unter den Bedingungen des Beispiels 1 setzt man 420 mg 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylenedioxy)-11 β -[4-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl]-13 α -methyl-17 α -(1-propinyl)-9-gonen-5 α ,17 β -diol mit 6,5 ml 70 %iger Essigsäure bei 60 °C um. Nach Chromatographie des Rohprodukts an Kieselgel mit Hexan/Ethylacetat erhält man 180 mg der Titelverbindung als gelblichen Schaum.

[α]_D²⁵ +162,5 ° (CHCl₃, c=0,5).

Die Herstellung des Ausgangsmaterials erfolgt auf folgendem Wege:

Bei der unter 3 b) beschriebenen Additionsreaktion mit Methylacetylen erhält man nach der Chromatographie als unpolares Nebenprodukt 480 mg 3,3-(2,2-Dimethyl-trimethylen-dioxy)-11 β -[4-(5,5-dimethyl-1,3-dioxan-2-yl)-phenyl]-7-13 α -methyl-17 α -(1-propinyl)-9-gonen-5 α ,17 β -diol als gelbliches Öl.